Aus der chirurgischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalt
Altstadt, Magdeburg. Dir. Prof. Dr. Habs.

Ueber Schädigungen bei der therapeutischen Anwendung des Radiums

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Leipzig

vorgelegt von

Ernst Dolz
aus Wendisch-Buchholz.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Emil Lehmann, Leipzig
Spezialdruckerei für Dissertationen
1914

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 4. Mai 1914.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Payr.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547019_0032

Bei der therapeutischen Anwendung des Radiums muß das Ziel darauf gerichtet sein, diejenige Dosis an strahlender Energie zu verwenden, die eben notwendig ist, die nutzbringendste Wirkung auf den Erkrankungsherd auszuüben, ohne Schädigungen hervorzurufen. Da wir bei der Behandlung von Erkrankungen mit radioaktiven Substanzen noch nicht weit über die ersten Abschnitte hinaus sind, noch nicht genau die Beziehungen zwischen Dosis und Effekt kennen, so ist es leicht verständlich, daß schädigende Wirkungen nicht ausbleiben. Die Schädigungen die hier besprochen werden sollen, sind

1. diejenigen, welche den Gesamtorganismus
2. diejenigen, welche die gesunde äußere Haut treffen.

Es wurde Radium als 60 % Radiumsulfat verwendet und zwar in einer Menge, die 100 mgr Radiumbromidaktivität entsprechen, und welche zusammen 53 mgr Radiumelement enthielten. Diese Menge war so in 5 kleine Glasröhrchen von 14 mm äußerer Länge und 1,5 mm Durchmesser verteilt, daß jedes rund

20 mgr Substanz an Radiumsalz und rund 10 mgr Radiumelement enthielt. Die folgenden Angaben in Milligrammstunden beziehen sich auf das Milligramm Substanz an Radiumbromidaktivität. Bei der therapeutischen Anwendung wurde jetzt hinreichend bekannten Grundsätzen größte Wichtigkeit beigelegt, nämlich der Applikationsdauer, der Filterung und dem Umstand, daß die zu applizierende Menge an radioaktiver Strahlung genügend groß war. Einem weiteren Punkt wurde große Aufmerksamkeit geschenkt, welcher schon von Wickham und Degrais als Hauptzweck der jeder therapeutischen Behandlung bezeichnet wird. „Der Hauptzweck jeder radiumtherapeutischen Behandlung des Krebses besteht darin, den Tumor in allen seinen Teilen und möglichst gleichmäßig mit den wirksamen Strahlen zu überschwemmen, und das unter Anwendung der größtmöglichsten Strahlenmenge. Die Intrigität der Haut muß aber unter allen Bedingungen gewahrt werden."

Von der strahlenden Energie wurden nur die ultrapenetrierenden Strahlen, also Gamma- und harte Betastrahlen verwendet, Alpha- und weiche Betastrahlen durch 1 mm Bleifilter abgeblendet. Die Absorption der Sekundärstrahlung wurde angestrebt durch eine Lage papierdünnen Gummis um die Bleifilter, die von einer Lage Mulltupfer bedeckt wurde, und diese wieder wurde mit einer weiteren Schicht desselben Gummis umhüllt. Der gesamte Filterapparat nahm durchschnittlich 2 cm im Durchmesser ein, so daß das Radiumpräparat stets etwa 1 cm von dem zu beeinflussenden

Gewebe entfernt war. Die Applikationsdauer schwankte zwischen 3 und 40 Stunden.

Der Gesamtorganismus reagiert auf die Bestrahlung mit radioaktiven Substanzen in gewissen Dosen dadurch, daß allgemeine Hinfälligkeit, Kopfschmerzen, Herzschwäche, manchmal Temperatursteigerung, Schlaflosigkeit auftreten. Auf diese Erscheinungen macht bereits Gauss aufmerksam, der das gelegentliche Auftreten eines Radiumrausches während der Bestrahlung (Schwindel, Erbrechen, Temperatursteigerung) und eines Radiumkaters in den Tagen nachher mitteilt. Aehnliche Beobachtungen geben Wertheim, Riel, Ranzi, Schöner, Sparmann an. Sie werden ähnlich dem Röntgenkater als Radiumkater bezeichnet. Diese schädigenden Wirkungen, die niemals für den menschlichen Körper gleichgültig sein können, und unbedingt bei der Behandlung nicht auftreten dürfen, durch geeignete Dosierung zu verhüten, war das Ziel der hier angestellten Versuche. Es kam darauf an, festzustellen, welche Dosis, sei es bei intratumoraler, sei es bei transcutaner Applikation ohne Besorgnis, damit Schädigungen hervorzurufen, verabreicht werden konnte und die dennoch die günstigste Wirkung auf das zu zerstörende Gewebe hatte.

I. Intratumorale Anwendung.

Als Beispiele zwei kurze Krankengeschichten.

Herr S., Carcinoma recti (recid.)

Der Tumor füllt die gesamte Kreuzbeinhöhle aus.

Verabreichte Dosis:

In zwei Sitzungen mit Pausen von 4 Stunden.

22. 11. 13 bis 24. 11. 13. 4000 Milligrammstunden.

25. 11. Radiumkater.

2. 12. 3150 Milligrammstunden in einer Sitzung. Keine Allgemeinerscheinungen.

Frau K., Carcinoma recti (Tumor 14 cm oberhalb des Anus.

8. 12. bis 9. 12. 2400 Milligrammstunden.

Keine Allgemeinerscheinungen. Nach 24 Stunden Pause erneute Applikation.

10. 12. bis 11. 12. 2400 Milligrammstunden.

Gesamtdosis 4800 Milligrammstunden.

12. 12. 13. Radiumkater.

18. 12. Tumor wesentlich kleiner, weniger papillär.

8. 1. 14. 800 Milligrammstunden.

Bei der intratumoralen Verwendung des Radiums dringt die gesamte Menge der radioaktiven Strahlen, soweit sie nicht wie die Sekundärstrahlen durch Filter absorbiert sind, in den Körper ein. Daher treten schädigende Wirkungen auf den Gesamtorganismus auch bei weit geringeren Dosen ein, als bei Applikation durch die Haut. Es hat sich bei unseren Versuchen, wie es aus den angestellten Beispielen hervorgeht, herausgestellt, daß bei einer einmaligen Dosis von 2400 Milligrammstunden, die angegebene Filterung vorausgesetzt, kein Radiumkater auftritt. Die Dosis, die eben noch gegeben werden kann, ohne zu schädigen, liegt zwischen 2400 und 4000 Milligrammstunden. Weitere Versuche haben festgestellt, daß 3000 Milligrammstunden ohne Bedenken verabreicht werden können, daß jedoch wenig, höchstens 2—300 Milligrammstunden darüber

die Grenze für die einmalige Anwendung liegt. Werden 3000 Milligrammstunden auf einmal gegeben, so muß mindestens ein Zeitraum von 8 Tagen abgewartet werden, bevor eine erneute Applikation eintreten darf. Vor dieser Zeit kommt es gewissermaßen durch Kumulierung der radioaktiven Strahlung zu den beschriebenen Schädigungen. Es können dann allerdings wieder ruhig 3000 Milligrammstunden und damit eine angemessene therapeutische Dosis gegeben werden. Sehr gefährlich ist während oder kurz nach der Bestrahlung mit Radium eine Behandlung mit Röntgenstrahlen, denn die Patienten erkranken dann unter viel schwereren Erscheinungen als bei alleiniger Radiumbehandlung. Ein Fall, der dies besonders deutlich zeigt, soll als Beispiel angegeben werden.

Frau M. Sarcoma femoris.

2. 1. 14. Freilegen der Geschwulst und Umlagern mit 5 Radiumkapseln zu 20 Milligramm in 5 cm Entfernung von einander in 0,6 Aluminiumfilter während 38 Stunden. Es werden also 3800 Milligrammstunden in einer Sitzung gegeben. Die Filterung ist hier etwas anders und weniger stark als die sonst angewendete.

Acht Stunden vor Einlegen der Radiumkapseln werden 40 X-Röntgenstrahlen durch 3 mm Aluminiumfilter verabreicht.

4. 1. 14. Entfernung des Radiums.

5. 1. 14. Schwerste Allgemeinerscheinung, allgemeine Mattigkeit, große Unruhe, Erbrechen, Appetitlosigkeit, sehr kleiner, sehr beschleunigter Puls, Herzklopfen, Temperatursteigerung (38,6). Patientin zeitweise unklar, Temperatur steigt zeitweise bis 39,8.

11. 1. 14. Patientin findet sich wohler, Temperatur 37,5.

19. 2. 14. Tumor geschwunden. Wohlbefinden. Patientin erholt sich zusehends.

Die ganzen Erscheinungen liegen höchstwahrscheinlich in der Resorption der Zerfallsprodukte der durch die Strahlung zerstörten Zellen begründet. Findet nur eine durch geeignete Dosierung begrenzte Vernichtung pathologischer Zellen statt, so vermag der Organismus die Zerfallsprodukte zu resorbieren, ohne daß Intoxikationsanzeichen auftreten; wird die Dosierungsgrenze überschritten, zahlreiche Geschwulstzellen zerstört und damit an die resorptive Tätigkeit des Körpers zu hohe Anforderungen gestellt, so setzen auch die Intoxikationserscheinungen ein, der Radiumkater tritt auf. Die Dauer der Erscheinungen schwankt zwischen wenigen Tagen und 4 Wochen. Jedenfalls muß die Therapie darauf gerichtet sein, diese Schädigungen zu vermeiden. Was die Frage anbetrifft, ob die applizierte Menge des Radiums in der angegebenen Weise genügend groß war, um einen therapeutischen Erfolg hervorzurufen, so muß gesagt werden, daß bei allen derart behandelten Fällen ein beträchtlicher Rückgang und zum Teil völliger Schwund des Tumors zu bemerken war.

Unsere Behandlungsweise ist also

1. Applikation einer Dosis von durchschnittlich 3000 Milligrammstunden in der angegebenen Filterung in einer Sitzung. Pause von mindestens 8 Tagen.
2. Nach dieser Zeit Applikation einer gleich hohen Dosis in derselben Weise. Pause von wenigstens

4 Wochen. Abwarten des Erfolges der Bestrahlung. Histologische Untersuchung. Ergiebt diese noch pathologische Zellen, so erfolgt eine weitere Bestrahlung mit etwa 3000 Milligrammstunden. Bei dieser Anwendung treten keine Schädigungen des Gesamtorganismus auf und der therapeutische Effekt. ist nach unseren Beobachtungen befriedigend.

II. Anwendung durch die Haut.

Wird Radium so angewendet, daß es auf die äußere Haut oder auf einen offen zu Tage liegenden Tumor selbst gelegt wird, so dringen weniger radioaktive Strahlen in den Körper ein, als bei intratumuraler Applikation, wo die gesamte Menge zur Geltung kommt, soweit sie nicht gefiltert ist. Da bei der angegebenen Filterung die Entfernung des Radiumröhrchens von der Haut etwa 1 cm beträgt, so ist es klar, daß weniger als die Hälfte des Strahlungskugel dem Organismus zugeführt wird. Der größte Teil der Strahlen geht wirkungslos verloren. Infolgedessen treten auch schädigende Wirkungen erst bei weit höherer Dosierung auf, als bei intratumuraler Anwendung. 2 Fälle als Beispiele.

Frau L. Carcinoma mammae recidiv mit Cancer en cuirasse.

31. 10. 13 bis 7. 11. 13. 8220 Milligrammstunden. Verabreicht in 6 Sitzungen durchschnittlich 1300 Milligrammstunden mit Pausen von 1—4 Stunden. Keine Reaktion des Gesamtorganismus.

11. 11. 13. 1240 Milligrammstunden, zusammen also 9460 Milligrammstunden.

Herr L. Carcinoma recti (Reg. analis).

7. 11. 13 bis 15. 11. 13. 6700 Milligrammstunden. Verabreicht in 7 Sitzungen durchschnittlich 1250 Milligrammstunden mit Pausen von höchstens 24 Stunden.

17. 11. 13 bis 18. 11. 13. 1975 Milligrammstunden, zusammen 8675 Milligrammstunden.

18. 11. 13. Radiumkater.

Bei äußerer Anwendung der radioaktiven Strahlen liegt die Grenze für die höchste das Allgemeinbefinden nicht schädigende Dosis bei der angegebenen Filterung zwischen 8000 und 8500 Milligrammstunden. Es ist besser, die Dosis von 8000 Milligrammstunden nicht zu überschreiten, wenn es auch ohne Gefahr möglich wäre. Jedoch reagiert der eine Organismus bei gleicher Strahlendosis, je nach Art des Tumors (der eine Tumor zerfällt durch Radiumwirkung schneller als der andere), schon, während ein anderer dabei noch keine Zeichen schädigender Beeinflußung aufweist. Deshalb ist es angebracht, die Dosis zu wählen, bei der Schädigungen ausgeschlossen sind. Die Dosis von 8000 Milligrammstunden erzeugt einen guten therapeutischen Effekt, denn wir konnten bei den von uns bestrahlten Tumoren durchweg günstige Beeinflussung feststellen.

III. Schädigungen der Haut.

Die äußere Haut zeigt bei der Bestrahlung mit Radium in gewissen Dosen sichtbar schädigende Wirkungen bekanntlich dadurch, daß ein Erythem auftritt, und war die Applikation, was Menge und Zeit anbetrifft, groß genug, an der Stelle des Erythems ein Ulcus auftritt. Die hier angestellten Beobachtungen

bewegten sich dahin, zu erfahren, wann bei verschiedenen Dosen die erwähnten Reaktionen der Haut auftreten und wie sich diese vermeiden lassen. Soll ein unter der Haut liegender Tumor den radioaktiven Strahlen ausgesetzt werden, so ist es nötig, möglichst alle Alpha- und weiche Betastrahlen abzufiltern. Die in dem angewendeten Metallfilter entstehenden Sekundärstrahlen müssen ebenfalls ferngehalten werden. Der Grund liegt darin, daß die weichen Strahlen und vor allem auch die Sekundärstrahlen äußerst schädigend auf die Haut wirken. Es liegen in dieser Hinsicht Versuche von Dominici und Barcat vor, die nachweisen, wie sich die Wirkung der Gesamtstrahlung zu der Wirkung derjenigen Strahlen verhält, welche nach Verwendung eines Bleifilters von 0,4—0,5 mm Dicke noch die Haut durchdringen, also die ultrapenetrierenden Strahlen. Sie führten die Versuche so aus, daß sie einem Meerschweinchen auf die Haut 10 Tage hindurch einen Radiumpräparat applizierten, dessen Aktivität etwas mehr als 6 Milligramm Radiumsulfat entsprach. „10 Tage nach Beginn der Bestrahlung wurde die Haut rot, in der dritten Woche bildete sich eine mit einer Kruste bedeckte Erosion, welche in der fünften Woche eine weiße Narbe zurückließ. 8 oder 10 Tage nach Beginn der Bestrahlung zeigte die Epidermis bei der mikroskopischen Untersuchung eine Hypertrophie der Zellen, der Kern wurde unregelmäßig und die Chromatinfäden verdickten sich. Gegen den 15.—20. Tag hob sich die Epidermis ab, die Haarfollikel, die Talgdrüsen und Schweißdrüsen fielen einer

granulo-pigmentären Degeneration anheim, welche zu ihrer Zerstörung führte. 30—40 Tage nach Beginn der Bestrahlung hatte sich die Epidermis neu gebildet, während die Haare, die Talgdrüsen und Schweißdrüsen definitiv zerstört blieben. In der Kutis verschwinden zunächst die Bindegewebsfasern und das elastische Gewebe, sie werden ersetzt durch zahlreiche miteinander anastomosierenden Bindegewebszellen und das ganze Gewebe nimmt einen embryonalen Charakter an, der allmählich verschwindet, weil die Bindegewebszellen neue Bindegewebsfasern bilden und dem mikroskopischen Bilde das Aussehen eines jungen Fibroms geben."

„Wird die Applikationsdauer verlängert, so entstehen Nekrosen, welche bei einer Bestrahlung von 10—14 Stunden die Kutis erreichen und 3—4 Monate zur Vernarbung brauchen."

„Wird die Bestrahlung am Kaninchenohre vorgenommen, so entsteht ein Substanzverlust etwa in der Größe des verwendeten Radiumpräparates. Bei der Bestrahlung einer anderen Hautpartie durch 48 bis 72 Stunden tritt eine Muskelatrophie, Sehnenkontraktion, eine Erkrankung der Nerven und eine Ankylose der bestrahlten Gelenke zur Nekrose der Haut hinzu."

„Im Gegensatz zu diesen Erfahrungen stehen die Resultate der Bestrahlung mit Radiumpräparaten, die mit einer Bleihülle von 0,5 mm Dicke versehen sind. Nach einer Bestrahlung von 50 Minuten ist die Haut frei von jeder Reaktion geblieben und nach 40 Stunden fehlt die Nekrose der Epidermis. Wir sehen bloß die Hypertrophie der Kerne, der Epidermiszellen. Einen

temporären Haarausfall und ein leichtes Anschwellen des Kernes und des Protoplasmas der fixen Bindegewebszellen in der Kutis. Erst eine Bestrahlung von 2—3 Tagen ruft deutliche Hautreaktion hervor, doch gleichen diese nur der Wirkung einer Gesamtstrahlung von einer Stunde."

Becquerel sah, daß sogar durch die Dicke der Kleider hindurch die 10 stündige Einwirkung des Radiums nach 10 Tagen eine Hautrötung hervorrief, welche in eine kleine Ulzeration überging; die Heilung brauchte 6 Wochen. Selbst bei Einschluß eines Radiumpräparates in einen bleiernen Behälter trat bei 40 stündiger Bestrahlung eine Rötung der Haut hervor.

Danysz teilt mit, daß die Strahlung von Radiumchlorid, das mit Chlorbaryum gemischt ist, schon innerhalb weniger Minuten eine Hautkongestion verursacht.

Scholz beobachtete nach einer 4—5 Minuten dauernden Radiumbehandlung einen Haazausfall. Eine 10 Minuten lange Bestrahlung rief neben dem Haarausfalle Hyperämie und Blasenbildung mit nachfolgender Exkoriation hervor. Eine Radiumbestrahlung von 20—30 Minuten bewirkte 3 Wochen danach eine Ulzeration der Haut.

Aschkinass sah an sich 4 Wochen nach einer zweistündigen Bestrahlung eine Dermatitis auftreten, welche mit Hinterlassung von Pigmentflecken heilte.

Schiff hat eine kronengroße Stelle seines Vorderarmes durch 6 Stunden der Radiumbestrahlung ausgesetzt. Drei Tage später war die Hautstelle gerötet,

später wurde sie zyanotisch, es bildete sich ein Substanzverlust, das Gewebe zerfiel, es blieb eine torpide Ulzeration zurück, die heftige Schmerzen verursachte und 5 Monate zur Heilung brauchte.

Goldberg ließ durch 3 Stunden 75 Milligramm auf den Vorderarm einwirken. Am dritten Tage entstand eine Hautrötung mit einer Blase, welche sich am 5. Tage in ein Geschwür verwandelte, welches einen serpiginiösen Charakter trug und im Laufe von einigen Monaten keine Heilungstendenz aufwies. Endlich verheilte das Geschwür, wobei um die Narbe herum Hypertrichosis zu bemerken war.

Aus den angeführten Beispielen ist ersichtlich, daß die Applikation des Radiums ohne jegliche Filterung in kürzester Zeit eine Hautrötung hervorruft und daß sie schon nach höchstens 20—30 Minuten eine mehr oder weniger tief greifende Ulzeration zeigt, das eine Anwendung während mehrerer Stunden (2 – 3) sehr schwere tiefgreifende und schwer heilende Geschwüre verursacht. Diese Grenzen der Bestrahlungszeit werden durch die Filterung der weichen Strahlen weit verschoben, wie die Versuche von Dominici und Barcat deutlich zeigen, nach denen bei einem Präparat von 6 Milligramm Radiumsulfat erst bei einer Bestrahlungszeit von 2—3 Tagen deutliche Hautreaktionen hergerufen werden.

Im folgenden werden einige Beispiele der hier angestellten Bestrahlungsversuche angeführt:

Frau L., Carcinoma mammae.

11. 11 —12. 11. 13. 20 Milligramm 24 Stunden 480 Milligrammstunden.

Lage des Röhrchens auf einer großen metastatischen Drüse in der Nähe des Ansatzes des rechten Muskulus sternocleidomastoideus.

14. 11. Geringes Erythem.

17. 12. Erythem geschwunden.

Frau B., Carcinoma mammae (cancer en cuirasse).

25. 1. 14. 40 Milligramm 24 Stunden, 960 Milligrammstunden.

28. 1. Starkes Erythem.

20. 2. Ulcus.

Frau St., Carcinoma mammae (Operation: Ablatio mit Ausräumung der Achseldrüsen) prophylaktische Bestrahlung.

8. 10. 11. 13. 40 Milligramm 40 Stunden, 1600 Milligrammstunden.

11. 11. Erythem.

5. 12. Beginnendes Ulcus (oberflächlicher Epitheleffekt mit voraufgegangener Borkenbildung, Ulcus daumennagelgroß).

10. 12. Ulcus überhäutet (Scharlachsalbe).

Frau L., Carcinoma mammae. Rechte Oberschlüsselbeingrube. Metastatische Drüse.

2.—3. 11. 40 Milligramm 23 Stunden, 920 Milligrammstunden.

4.– 5. 11. 40 Milligramm 35 Stunden, 1400 Milligrammstunden.

Zwischen beiden Bestrahlungen eine Pause von einer halben Stunde.

12. 11. 13. Erythem (stark).

14. 11. Blasenbildung, Rückbildung der Drüse vollkommen.

20. 11. Ulcus Erythem geschwunden.

12. 12. Ulcus überhäutet (Dermatol)

Frau B.

25. 1. 60 Milligramm 24 Stunden, 1440 Milligrammstunden.

28. 1. Starkes Erythem.

20. 2. Ulcus.

Es wurde bei den Versuchen wie auch schon von verschiedenen Autoren (Lazarus-Barlow, Nickham, Degrais, Barcat) beobachtet, daß zwischen dem Zeitpunkt der Bestrahlung und dem Auftreten eines Erythems eine gewisse Zeit, Latenzzeit oder Inkubationszeit schwankt zwischen 2—8 Tagen. Die auftretende Reaktion der Haut richtet sich nach der Menge des angewendeten Radiums und der Bestrahlungsdauer. 20 Milligramm verursachen in 24 Stunden eine leichte Rötung der Hant, die nach Verlauf von 4 Wochen wieder vollständig abgeblasst ist, ohne sichtbare Veränderungen im allgemeinen zu hinterlassen. Eine Bestrahlung der geröteten Hautstelle darf vor Verschwinder Reaktion, also vor frühestens 3 Wochen nicht erfolgen, da sonst eine Ulzeration auftritt. Manchmal entsteht eine dunkelbraune Pigmentierung der Applikationsstellen, die nach einigen Autoren durch nicht vollkommen abgeblendete Sekundärstrahlen des Bleifilters begründet sein soll. Wirken 40 Milligramm 24 Stunden lang, so erscheint nach der Latenzzeit ein starkes Erythem und zwei bis vier Wochen nach der

Bestrahlung ein oberflächliches Ulcus, daß im allgemeinen nach einem Bestehen von höchstens 4 Wochen mit glatter weißer, von einem dunkelbraun pigmentiertem Hof umgebener Narbe verheilt ist. Bei dem Auftreten der Ulcera wurde beobachtet, daß sie in auffallender Weise leichter und schneller auf der gut in der Nähe von Knochen auftreten als in einiger Entfernung von diesen; so z. B. bei Bestrahlung der Oberschlüsselbeingrube in der Haut, welche die Clavicula bedeckte. Vielleicht trifft hier die Annahme zu, daß der Knochen, wenn er von radioaktiven Strahlen getroffen wird, Sekundärstrahlen aussendet, die natürlich eine schnellere Schädigung der Haut verursachen. Steigt man in der Menge der Strahlendosis, sei es dadurch, daß man eine größere Radiummenge nimmt oder der andere Faktor, die Zeit verlängert wird, so treten die Reaktionen heftiger auf, die Rötung wird intensiver, die Ulceration tiefgreifender und ihre Heilungstendenz geringer. 40 Milligramm 40 Stunden, also 1600 Milligrammstunden, appliziert, verursachen eine gleich starke Reaktion, was Erythem und Ulcus anbetrifft, als 60 Milligramm in 24 Stunden, 1440 Milligrammstunden, also annähernd die gleiche Menge hervorrufen. Hieraus kann gefolgert werden, daß der eine Faktor des Produktes (Radiummenge mal Zeit) zu Gunsten des anderen geändert werden kann, um annähernd dieselbe Wirkung hervorzubringen. Versuche zur Bestätigung dieser Ansicht sind bereits angestellt worden von Lazarus-Barlowund zwar an Ascariseiern. „Bezüglich des Zeitfaktors fanden wir, daß die Wirkung einer bestimmten Radium-

dosis (= Menge des Radiums mal Dauer der Bestrahlung) auf die Entwicklung von Ascariseiern, innerhalb weiter Grenzen annähernd dieselbe ist, wenn die Aenderung des einen Faktors durch eine andere des anderen Faktors in entgegengesetztem Sinne ausgeglichen wurde.“

Wenn 40 Milligramm in 24 Stunden bereits eine Ulceration erzeugen, so wird man den gleichen Effekt erreichen, wenn man 20 Milligramm 48 Stunden appliziert. Man wird daher, anstatt 40 Milligramm auf einer Stelle 24 Stunden liegen zu lassen, die Wirkungsmöglichkeit von 40 Milligramm dadurch steigern können, daß man 2 Röhrchen zu 20 Milligramm an verschiedenen Stellen appliziert und dennoch durch Vergrößerung des Zeitfaktors die gleiche Wirkung erzielt. Es wird sich also für die Praxis, besonders für den Chirurgen empfehlen, das Radiumpräparat in mehreren kleinen, möglichst gleichgroßen abgeteilten Mengen zu verwenden, so z. B. wie Habs es getan hat, statt 100 Milligramm in 1 Kapsel, es in 5 Kapseln zu 20 Milligramm packen lassen; denn dann lassen sich ausgedehnte, flächenhafte Tumoren besser beherrschen, als bei großer Einzelpackung. Was die Schonung der Haut anbetrifft, so läßt sich diese dadurch erreichen, daß 20 Milligramm höchstens 36 Stunden angewendet werden. Es entsteht zwar ein Erythem, jedoch kein Ulcus, wie es sicher bei Applikation von 40 Milligramm 24 Stunden lang auftreten würde. Eine Schonung der Haut ist also dadurch zu erreichen, das in dem Produkt Radiumdosis (gleich Menge des Radiums mal Länge

der Bestrahlung) der Zeitfaktor zu Gunsten der angewendeten Radiummenge vergrößert wird. Also kleinere Radiummengen, größere Bestrahlungsdauer.

40 Milligramm Radium haben natürlich zunächst eine größere Flächenwirkung als 20 Milligramm. Soll dieselbe Größe der Flächenwirkung in diesem Fall erreicht werden, so wird dies dadurch möglich sein, daß man zwei Präparate von 20 Milligramm in gewisse Entfernung von einander lagert. Diese Entfernung beträgt nach den Berechnungen von Habs (mitgeteilt in der medizinischen Gesellschaft Magdeburg Februar 1914, erscheint demnächst als Referat in der Münchener med. Wochenschrift) 5 cm. Wenn zwei Kapseln zu 20 Milligramm in diese Entfernung von einander gelagert werden, so werden sie nicht nur eine größere Fläche bestrahlen als 40 Milligramm dies tun, sondern die Bestrahlung wird auch annähernd homogen sein und damit ein wichtiger Grundsatz der Radiumtherapie erfüllt sein (Voraussetzung, daß die angestellten Berechnungen richtig sind). Klinisch wird dies durch die Beobachtung bewiesen, daß bei 5 cm Entfernung der Röhrchen voneinander eine gleichmäßige Rötung, bei größerer Entfernung jedoch ein schwächer bestrahlter Raum zwischen beiden deutlich sichtbar wird. Auch die Tiefenwirkung ist bei Anwendung mehrerer kleiner Radiumkapseln, größerer Bestrahlungszeit und der Anordnung in etwa 5 cm Entfernung annähernd als homogen zu bezeichnen (näheres siehe die Berechnung von Habs). Als klinisches Beispiel sei der Fall eines großen Mammacarzinomrezidivs angeführt.

Frau L., Mammacarzinomrezidiv mit zahlreichen Drüsenmetastasen.

Längsdurchmesser 12 cm, Tiefendurchmesser 5 bis 6 cm. 5 Radiumkapseln zu je 20 Milligramm werden in der üblichen Filterung so auf den Tumor gelagert, daß sie in 5 cm Entfernung voneinander liegen und zwar 4 auf die Peripherie verteilt und eine zentral. Außerdem wird durch Lageänderung im Sinne einer Drehung bei den einzelnen Sitzungen angestrebt, die Bestrahlung möglichst homogen zu gestalten.

31. 10. 13—1. 11. 13 5 mal 20 Milligramm 13 Stunden 1300 Milligrammstunden.

1. 10. 13—1. 11. 13 5 mal 20 Milligramm (Lageänderung) 21 Stunden 2100 Milligrammstunden.

2. 11. 13—3. 11. 13 5 mal 20 Milligramm (Lageänderung) 25 Stunden 2500 Milligrammstunden.

Zusammen 5900 Milligrammstunden.

Zwischen den einzelnen Sitzungen Pausen von 1—4 Stunden.

4. 11. 13 Probeexcision aus dem bestrahlten Tumor. Histologische Untersuchung (ausgeführt von Professor Ricker, Magdeburg).

An der Oberfläche des Stückes ein sehr dünner Schorf, bestehend aus fibrinoid degenerierten Bindegewebe. Es enthält mehrkernige Zellen (Leukocyten) und solche liegen ihm stellenweise auf. Darunter folgt eine Zone, in der das faser- und zellreiche von Leukocyten und Lymphocyten durchsetzte Bindegewebe vorliegt; es schließt in wechselnder Menge Krebsparenchym ein, das teils aus einzelnen, teils aus Häufchen

von Zellen besteht. Die Krebszellen sind von gewöhnlichem Aussehen, teils sind sie mannigfach alteriert (im Vergleich zu dem gewöhnlichem Verhalten): Riesenkerne, Zellriesen, geschrumpfte Kerne, vacuolisiertes oder homogenes Protoplasma. Es kommen auch kleine Lücken im Stroma vor, die lediglich Zerfallsprodukte enthalten (hervorgegangen aus Krebsalveolen). Mehrkernige Zellen (Leukocyten im Krebsparenchym). — Mehr in der Tiefe ist das Krebsparenchym weit umfangreicher, die Zahl der mit den angegebenen Eigentümlichkeiten versehenen Krebszellen tritt stark zurück. Eine große Polymorphie derselben auch in demselben Alveolus fällt auf. Eine rundliche Alveolengruppe mit vorgeschrittenen Zerfallserscheinungen am Parenchym und Stroma ist eingeschlossen.

11. 11. 13. Erheblicher Rückgang, gleichmäßiges Flacherwerden des Tumors.

Probeexcision aus einer anderen Stelle des Tumors.

Ergebnis: Das Stück besteht weit vorwiegend aus Bindegewebe, das in seinem peripherischen Teil kapillarreich, feinfaserig im mittleren, im tieferen Teil dickfaseriger ist; es ist stark mit mehrkernigen Zellen durchsetzt. Andeutung von Schorf an mehreren Stellen der Oberfläche, besser ausgebildet ist er in einer Tiefenvorrichtung. Ueberall in weiten Abständen rundliche und längliche kleine Krebsalveolen: Krebszellen von sehr wechselnder Größe der Zellen und Kerne, stellenweise Zell- und Kernriesen, die Kerne meist sehr chromatinreich. Mehrkernige Zellen (Leukocyten) im Krebsparenchym. An einigen wenigen Stellen ist das Krebs-

parenchym ein Netz von Zellzügen, (wie in unbeeinflußten Präparaten).

26. 11. 13. Weitere gleichmäßige flächenhafte Rückbildung des Tumors. Probeexcision aus einer anderen Stelle.

Ergebnis: Das Stückchen besteht aus zahlreichem Bindegewebe, das stark mit vorwiegend mehrkernigen Zellen durchsetzt ist. Oberfläche mit dünnem Schorf, andere Stellen nur mit Eiterzellen belegt. Namentlich im tieferen Teil des Bindegewebes spärliche Krebsparenchymzellhaufen, die Stromaalveolen nicht ganz ausfüllend, meist stark mit mehrkernigen Zellen (Leukocyten) durchsetzt.

3. 12. 13. Noch weiter fortschreitender Schwund des Tumors. Probeexcision.

Ergebnis: An der Oberfläche ein Schorf aus fibrinoid degeneriertem Bindegewebe mit Eiterzellen. Faserreiches stark mit mehrkernigen Zellen durchsetztes Bindegewebe. In allen Schichten desselben kommen in jedem Schnitt einige wenige Alveolen mit 1—3 Krebszellen, zum Teil mit Riesenkernen vor. In einigen Schnitten auch etwas größere Alveolen mit wohlerhaltenen Krebszellen angefüllt.

27. 12. 13. Der Tumor ist in seiner ganzen Ausdehnung fast vollständig geschwunden und beginnt sich vom Rande her mit festem Epithel zu überziehen. Probeexcision.

Ergebnis: Kleinstes Teilchen Schorf, wie er durch Radium oder Mesothor durch fibrinoide Degeneration aus faserreichem Bindegewebe entsteht.

Der Tumor muß homogen, wenigstens annähernd, durchstrahlt worden sein, weil sonst makroskopisch ein so ebenmäßiger Schwund nicht hätte eintreten können. Die mikroskopische Untersuchung der jedesmal aus verschiedenen Stellen excidierten Gewebsstückchen im Zwischenraum von im allgemeinen 8 Tagen gaben stets dasselbe Bild: den typischen Radiumschorf, darunter in Metamorphose befindliche Krebszellen und unter diesen scheinbar unverändertes Carcinomgewebe. Der Tumor ist also schichtweise geschwunden und die einzelnen Schichten waren stets in gleicher Weise mikroskopisch verändert. Daraus kann gefolgert werden, daß sie auch einer gleich großen Strahlenmenge ausgesetzt gewesen sein müssen, d. h. sie sind homogen bestrahlt worden.

Zusammenfassung:

1. Allgemeinschädigungen und Hautschädigungen müssen und können bei der therapeutischen Anwendung des Radiums durch geeignete Dosierung vermieden werden.

2. Es muß zweckmäßiger Weise die höchst zulässige, daher nutzbringendste, jedoch nicht schädigende Dosis in einer Sitzung verabreicht werden.

3. Für jedes Präparat muß zunächst vorsichtig tastend diese Dosis festgestellt werden.

4. Es empfiehlt sich, die Anwendung kleiner Radiummengen mit größerer Applikationsdauer.

5. Durch geeignete Lagerung muß homogene Ueberschwemmung mit den radioaktiven Strahlen und damit günstigste und gleichmäßigste Wirkung angestrebt werden.

Es liegt mir die Pflicht ob, Herrn Prof. Dr. Habs, Direktor der Krankenanstalt Altstadt zu Magdeburg, meinen verbindlichsten Dank für die freundliche Anregung zu der Arbeit und liebenswürdige Ueberweisung des Materials auszusprechen. Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Payr, Leipzig, danke ich für die bereitwillige und freundliche Uebernahme des Referates.

Literatur.

Loewenthal, Grundriß der Radiumtherapie und der biologischen Radiumforschung 1912.

Lazarus, Handbuch der Radiumbiologie und Therapie. Strahlentherapie Bd. III, Heft 2. Strahlentherapie Bd. IV, Heft 1.

Dominici et **Barcat,** Sur le processus histologique de la regression des tumeurs malignes sous l'influence du rayonnement Gamma du Radium (C, r. soc. biol. 13 juin 1908).

Scholz W., Ueber die physiologische Wirkung der Radiumstrahlen und ihre therapeutische Verwendung. Deutsche med. Wochenschrift 1904, Nr. 3 u. 25.

Goldberg und **London,** zur Frage der Beziehungen zwischen Becquerelstrahlen und Hautaffektionen. Dermat. Zeitschrift 1903, X. H. 5.

Danysz, L'action du Radium sur les différents tissus. Ibid. 1903. Vol. 136, Nr. 26. p. 1296.

Aschkinass, Bakterientötende Kraft der Radiumstrahlen. 76. Naturfoscherversamml. Sekt. f. Dermatol. u. Syphilis 1904.

Lebenslauf.

Ich, Ernst Karl Ludwig Dolz, bin geboren am 25. September 1887 zu Wendisch-Buchholz als Sohn des Rentners Otto Dolz. Zuerst besuchte ich die Realschule der Stadt Lübben (Spreewald) und dann die Oberrealschule zu Weißenfels a. Saale, wo ich Ostern 1906 das Abiturientenexamen bestand. Vom Sommer-Semester 1906 ab studierte ich erst an der Universität Halle drei Semester lang Chemie und dann an den Universitäten Halle, Jena und Marburg Medizin. Ende des Winter-Semesters 1909/10 bestand ich in Halle die medizinische Vorprüfung, am 16. Januar 1913 die medizinische Staatsprüfung und begann die Ableistung des praktischen Jahres. In der Zeit vom 1. April 1913 bis zum 1. Oktober 1913 genügte ich meiner Militärpflicht mit der Waffe.